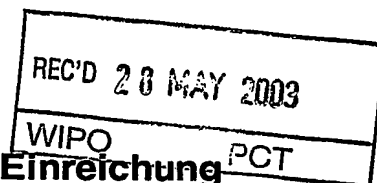


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



PCT/EP 03/04030



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 17 558.6
Anmeldetag: 19. April 2002
Anmelder/Inhaber: Degussa BioActives GmbH,
Freising/DE
Bezeichnung: Matrix mit einer bioaktiven Phospholipid-haltigen
Komponente
IPC: C 07 F, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 06. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wehner

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Degussa BioActives GmbH

85354 Freising

Freising, 17. April 2002

Unser Zeichen: S-MS-IPM-PAT

Dr. Krö-hg/ml

DHN 7

Matrix mit einer bioaktiven Phospholipid-haltigen Komponente

Patentansprüche

1. Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente, dadurch gekennzeichnet, dass sie als bioaktive Komponente 5 bis 98 Gew.-% Phosphatidylserin (PS) und 1 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin (PC) und darüber hinaus 1 bis 94 Gew.-% mindestens einer weiteren Komponente der Reihe Fett-Komponente pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, Wachs-Komponente, Polyalkohol-Komponente und weitere physiologisch verträgliche Zusätze enthält.
2. Matrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die bioaktive Komponente 10 bis 40 Gew.-% und besonders bevorzugt 15 bis 30 Gew.-% Phosphatidylserin enthält
3. Matrix nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die bioaktive Komponente 2,5 bis 12 Gew.-% Phosphatidylcholin enthält.
4. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie 10 bis 70 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% der Fett-Komponente, und/oder 3 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 5 bis 20 Gew.-% der Wachs-Komponente, und/oder 3 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 8 bis 20 Gew.-% der Polyalkohol-Komponente, und/oder 1 bis 5 Gew.-% an weiteren physiologisch verträglichen Zusätzen enthält.
5. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in ihr hydrierte und/oder fraktionierte Fette, freie Fettsäuren, Bienenwachs, Candellilawachs, Shellack, Paraffin, Mono- oder Diglyceride, Polyethylenglykol, Polysorbat, Polyglycerinester, Zuckerester, Sorbitanester, Tocopherole, Tocopherolacetat, Tocotrienole, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Aminosäuren und/oder mineralische Bestandteile enthalten sind.

6. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine wasserhaltige Umhüllung aufweist.
7. Matrix nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung einen Wassergehalt von 1,0 bis 10,0 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtumhüllung, aufweist.
8. Matrix nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung aus Gelatine, Glycerin, Zucker(-alkoholen), Stärke, Polysacchariden und deren Mischungen besteht.
9. Matrix nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung als Zuckeralkohol Sorbitol und als Polysaccharid Carragenane, Alginate und/oder Pektine enthält.
10. Matrix nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung als weitere Zusätze Siliciumdioxide, Calciumcarbonat, Lebensmittel-geeignete Farbstoffe, Farbpigmente und/oder Talkum enthält.
11. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Umhüllung zur bioaktiven Komponente 1 : 0,5 bis 10,0 und besonders bevorzugt 1 : 1 bis 5,0 beträgt.
12. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ihr Gesamtdurchmesser 0,5 bis 20 mm beträgt.
13. Verwendung der Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Vorbeugung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel und von Diabetes-Symptomen, zur Stärkung der mentalen und körperlichen Belastung und Leistungsfähigkeit.

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente sowie deren Verwendung.

Bei der Substanzklasse der Phospholipide handelt es sich um sogenannte komplexe Lipide mit amphiphilen, also gleichzeitig lipophilen und hydrophilen Eigenschaften, was sie u.a. zur Ausbildung von Lipid-Doppelschichten in wässrigen Medien befähigt.

Phospholipide (auch Phosphatide genannt) sind chemisch betrachtet Phosphodiester, bei denen die Phosphorsäure einerseits mit einem Sphingosin- oder Glyceridrest und andererseits mit Cholin, Ethanolamin, Serin, Inosit oder Glycerin verestert ist. Das Phosphatidylcholin ist auch als Lecithin bekannt und ist zugleich Namensgeber für eine große Gruppe spezieller Phospholipide, die Lecithine. Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin werden auch als Kepheline bezeichnet.

Die ebenfalls zu dieser Gruppe gehörenden Lyso-Derivate entstehen durch hydrolytische Spaltung mittels spezifischer Phospholipasen.

Phospholipid-haltige Kapseln sind aus dem Stand der Technik hinlänglich bekannt und enthalten Phospholipide zumeist als Hüllsubstanz. Werden Phospholipide in der Füllung, also im Kapselkern eingesetzt, so fungieren sie dort zumeist in geringen Anteilen als Formulierungs-Hilfsmittel mit meist lösungsvermittelnden Eigenschaften.

Aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften dienen die Phospholipide auch als Hüllsubstanzen der bekannten Liposomen und Transferosomen. In diesem Zusammenhang werden sie vor allem aufgrund ihrer bioadhesiven Merkmale im Bereich der Schleimhautapplikationen eingesetzt, wobei sie insbesondere in die Nasen- und Mundhöhlen eingebracht werden.

In chemisch modifizierter Form werden Phospholipide aber auch als oberflächenaktive Formulierungshilfsmittel (Surfactants) verwendet.

Bekannt ist es auch, mittels Ultraschall Visikel herzustellen, die Phospholipide als Umhüllung tragen.

Spezielle Granulate mit Lecithinhüllen sind aus der japanischen Anmeldung JP 91 47 043 bekannt, sowie aus EP-A 493 441. Diese Granulate, die u.a. Steroide als bioaktive Substanzen enthalten, werden als Futtermittel-Additive eingesetzt.

Lyso-Phospholipide werden gemäß WO 87/04347 als Lösungsvermittler für hydrophobe bioaktive Substanzen beschrieben.

In den internationalen Anmeldungen WO 99/16419 und 99/16421 sind lungengängige Darreichungsformen beschrieben, die als Träger für das Phosphatidylcholin organische Halogenverbindungen einsetzen.

Lecithin als bioaktiven Inhaltsstoff enthalten Weichgelatinekapseln, die sich als KAL® Lecithin im Handel befinden und die 1 200 mg Sojalecithin enthalten. Um diese Menge Lecithin allerdings in einer Kapsel unterbringen zu können, müssen Kapselgrößen gewählt werden, die sich der Zentimetergrenze nähern und somit eine eingeschränkte Compliance bedingen.

Aus dem deutschen Patent DE 199 17 249 ist ein Verfahren zur Herstellung von Phosphatidylserin (PS), also einem Phospholipid, bekannt. In diesem Zusammenhang ist angegeben, dass das so erhaltene PS oder entsprechende PS-Produkte durch Einbetten in einem Hartfett in wässrigen Systemen stabilisiert werden können. Die dort gemachten Vorschläge beschränken sich allerdings auf Weichgelatinekapseln, die das spezielle PS im Inhalt aufweisen sollen.

Formulierungen von Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin, insbesondere im Gemisch mit anderen Lecithinen und/oder Ölen, haben sich in Weichkapseln als nicht ausreichend stabil erwiesen. Auch sind aufgrund der technologischen Anforderungen, die eine Verkapselung mit

sich bringt, die typischerweise nach dem sog. Rotary-Die erfolgt, dem Mischen ("Blenden") enge Grenzen bzgl. des Schmelzpunktes und Fließverhaltens des Kapselinhaltes gesetzt. Auch die beim Verkapselungsprozess vorherrschenden Verarbeitungstemperaturen wirken sich meist negativ auf die Eigenschaften der Kapselumhüllung bzw. der Kapselinhalte aus.

Eine Folge dieser beschriebenen Instabilität der Lecithine als Kapselinhalte ist, dass statt einer gewünschten flüssigen Formulierung bestenfalls mäßig pastöse Blends verkapselt werden können.

Hinzu kommt, dass die Verkapselung von Phospholipiden allgemein große Probleme bereitet, da diese, wie beschrieben, auch als Emulgatoren wirken und damit während des Verkapselungsprozesses rasch eine Vermischung der noch nicht ausgehärteter (getrockneter) Hülle mit dem Inhalt bewirken. Dadurch werden die Kapseln in relativ kurzer Zeit undicht, sie lecken und sind damit nicht mehr verwendbar.

Für die vorliegende Erfindung hat sich deshalb die Aufgabe gestellt, eine Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente bereit zu stellen, die die Nachteile des beschriebenen Standes der Technik nicht aufweist und die in wirtschaftlich vertretbarer Weise formuliert werden kann. Zudem sollten die in die Matrix eingebrachten bioaktiven Phospholipid-Komponenten eine für die häufigsten Anwendungszwecke ausreichende Stabilität selbst im verkapselten Zustand aufweisen.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer entsprechenden Matrix, die als bioaktive Komponente 5 bis 98 Gew.-% Phosphatidylserin (PS) und 1 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin (PC) darüber hinaus 1 bis 94 Gew.-% mindestens einer weiteren Komponente der Reihe Fett-Komponente pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, Wachs-Komponente, Polyalkohol-Komponente und weitere physiologisch verträgliche Zusätze enthält.

Überraschend hat sich mit der erfindungsgemäßen Matrix herausgestellt, dass die darin enthaltenen Phosphatidylserin- bzw. Phosphatidylcholin-Anteile gegenüber der sonst negativen Hydrolyse bzw. dem allgemeinen Abbau verkapselter Lecithine äußerst stabil sind. Dies ist insbesondere bei Blends stark ausgeprägt, die hochviskos sind und zusätzlich die Eigenschaft der Thixotropie aufweisen. Bislang war nur bekannt, dass hochviskose Blends zwar Lecithine stabiler machen, diese hochviskosen Mischungen waren dann allerdings nicht mehr verkapselbar. Dies ist umso überraschender als insbesondere von Phosphatidylserin bekannt ist, dass es signifikant weniger stabil als andere Phospholipide ist.

Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin repräsentieren in der erfindungsgemäßen Gesamtmatrix den bioaktiven Teil; die anderen Komponenten verleihen aufgrund ihrer Anteile an der Gesamtmatrix dieser ihre vorteilhaften Eigenschaften.

Unter dem Begriff "bioaktiv" wird im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung die Wirkung von Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin in der Art verstanden, dass sie im lebenden Organismus während oder nach ihrer Freisetzung aus der Gesamtmatrix im Resorptionsbereich, auf dem Transportweg oder am Zielort eine biologische Wirkung entfalten, was üblicherweise auf entsprechende Präparate im Human- oder Veterinärbereich zutrifft. Dabei ist diese bioaktive Wirkung selbstverständlich nicht auf die beiden genannten Phospholipide beschränkt, sondern kann auch durch die anderen an der Gesamtmatrix beteiligten Komponenten entfaltet werden. Deren bioaktive Wirkung steht allerdings für die erfindungsgemäße Matrix nicht im Vordergrund.

Im vorliegenden Zusammenhang hat sich insbesondere eine Matrix als besonders geeignet gezeigt, deren bioaktive Komponente 10 bis 40 Gew.-% und besonders bevorzugt 15 bis 30 Gew.-% an Phosphatidylserin enthält. Ebenfalls besonders geeignet ist eine Matrix, deren bioaktive Komponente 2,5 bis 12 Gew.-% an Phosphatidylcholin enthält.

Aus dem relativ breiten Spektrum möglicher Zusammensetzungen hat sich für die beanspruchte Matrix eine Zusammensetzung als vorteilhaft erwiesen, die aus 10 bis 70 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% der Fett-Komponente und/oder 3 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 5 bis 20 Gew.-% der Wachs-Komponente, 3 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 8 bis 20 Gew.-% der Polyalkohol-Komponente und/oder 1,0 bis 5 Gew.-% an weiteren physiologisch verträglichen Zusätzen besteht.

Neben den erfindungswesentlichen bioaktiven Komponenten Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin kann sich die Matrix auch aus hydrierten und/oder fraktionierten Fetten, freien Fettsäuren, Bienenwachs, Candellilawachs, Schellack, Paraffin, Mono- oder Diglyceriden, Polyethylenglykol, Polysorbat, Polyglycerinester, Zuckerester, Sorbitanester, Tocopherolen, Tocopherolacetat, Tocotrienolen, Ascorbinsäure, Ascorbinpalmitat, Aminosäuren und/oder mineralischen Bestandteilen zusammensetzen, was die vorliegende Erfindung ebenfalls berücksichtigt.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die beanspruchte Matrix eine wasserhaltige Umhüllung auf, die auch dauerelastisch sein kann.

Dabei sollte die Umhüllung, die vorzugsweise aus Gelatine, Glycerin, Zucker(-alkoholen), Stärke, Polysacchariden und deren Mischungen besteht, einen Wassergehalt von 1,0 bis 10,0 Gew.-% bezogen auf die Gesamtumhüllung aufweisen. Dabei kommen als Zuckeralkohole für die Umhüllung besonders bevorzugt Sorbitol und als Polysaccharid-Komponente Carragenane, Alginat und/oder Pektine in Frage. Schließlich sieht die Erfindung auch vor, dass die Umhüllung der Matrix als weitere Zusätze Siliciumdioxide, Calciumcarbonat, lebensmittelgeeignete Farbstoffe, Farbpigmente und/oder Talkum enthält.

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der bioaktiven Komponente und der das Umhüllungsmaterial ausmachenden Substanzklassen kann es für die Produktqualität der erfindungsgemäßen Gesamtmatrix von

Bedeutung sein, in welchem Gewichtsverhältnis die Umhüllung und die bioaktive Komponente vorliegen. Hierbei haben sich insbesondere Gewichtsverhältnisse von Umhüllung zur bioaktiven Komponente als besonders geeignet gezeigt, die zwischen 1 : 0,5 bis 10,0 und besonders bevorzugt 1 : 1 bis 5,0 liegen.

Abhängig vom jeweiligen Verwendungszweck ist natürlich auch der Gesamtdurchmesser der Matrix, der gemäß vorliegender Erfindung insbesondere zwischen 0,5 und 20 mm betragen sollte.

Neben der Matrix selbst beansprucht die vorliegende Erfindung auch deren Verwendung, wobei aufgrund der in ihr enthaltenen Komponenten insbesondere die Vorbeugung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel und von Diabetes-Symptomen sowie die Stärkung der mentalen und körperlichen Belastung und Leistungsfähigkeit vorgesehen sind.

Mit der erfindungsgemäßen Matrix wurde somit eine Formulierung von Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin gefunden, die in wirtschaftlich vertretbarer Weise hergestellt werden kann und die im Gegensatz zu den bekannten anderen Formulierungen eine ausgeprägte oxidative und hydrolytische Stabilität aufweist. Somit verbindet die erfindungsgemäße Matrix zwei Merkmale, die bislang nicht vereinbar waren, nämlich verkapselbar zu sein und dabei gleichzeitig eine ausreichende Stabilität aufzuweisen. Diese Kombination ist vor allem ausgeprägt bei Matrices mit thixotropen Eigenschaften. Sie tritt aber auch bei Matrix-Formen auf, die pastös sind und sich newtonisch verhalten.

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen diese Vorteile der Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente gemäß Erfindung.

Beispiele

Beispiel 1:

Die folgende harte Matrix enthält als bioaktive Komponente 40 Gew.-% Phosphatidylserin und 30 Gew.-% Phosphatidylcholin. Weitere Bestandteile waren jeweils 5 Gew.-% Phosphatidylinositol und 5 Gew.-% Phosphatidylethanolamin, 10 Gew.-% einer Mischung aus Soja-, Sonnenblumen- und Palmöl, 5 Gew.-% einer Bienenwachs-/Schellack-Mischung, 3 Gew.-% Emulgatoren (Fettsäurediglyceride) sowie 2 Gew.-% einer Mischung bestehend aus den Vitaminen E und D, Tocotriole und β -Carotin.

Die beiden bioaktiven Bestandteile waren dabei in der Matrix, die als Pellets mit einem Durchmesser von 3 bis 8 mm vorlag, homogen verteilt.

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente, die aus 5 bis 98 Gew.-% Phosphatidylserin und 1 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin besteht. Des weiteren können 1 bis 94 Gew.-% einer Fett-Komponente pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, einer Wachs-Komponente, einer Polyalkohol-Komponente und/oder weiterer physiologisch verträglicher Zusätze enthalten sein. Bevorzugt wird in diesem Zusammenhang eine Matrix, die eine dauerelastische wasserhaltige Umhüllung besitzt und die einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,5 bis 20 mm aufweist. Verwendung findet diese Matrix insbesondere zur Vorbeugung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel und von Diabetes-Symptomen, zur Stärkung der mentalen und körperlichen Belastung und der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit.